



PCT/AT 2004/000311

**ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT**

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

Kanzleigeühr € 16,00  
Schriftengebühr € 65,00

REC'D 12 OCT 2004

WIPO

PCT

Aktenzeichen **A 1444/2003**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**Frank MATTNER**  
in A-1180 Wien, Krottenbachstraße 267,

am **12. September 2003** eine Patentanmeldung betreffend

**"Apherese-Vorrichtung",**

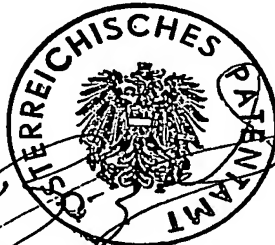
überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der  
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten  
Beschreibung übereinstimmt.

Österreichisches Patentamt

Wien, am 21. September 2004

Der Präsident:

i. A.



**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**K. BRUNŽAK**



A1444/2003

Urtext

R 41865

(51) Int. Cl.:

AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

---

(73) Patentinhaber: MATTNER, Frank  
Wien (AT)

(54) Titel: Apherese-Vorrichtung

(61) Zusatz zu Patent Nr.

(66) Umwandlung von GM /

(62) gesonderte Anmeldung aus (Teilung): A

(30) Priorität(en):

(72) Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen: 12.09.2003, A /

(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

(45) Ausgabetag:

---

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht gezogen wurden:

Die Erfindung betrifft eine Apherese-Vorrichtung, umfassend einen mit dem Blut- oder Plasmafluss kontaktierbaren festen Träger.

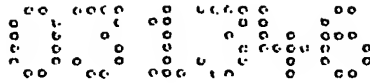
Unter Apherese werden Behandlungsverfahren verstanden, deren Therapieeffekte auf der extrakorporalen Elimination pathogener Proteine, proteingebundener pathogener Substanzen, freier pathogener Substanzen oder pathogener Zellen des Blutes beruhen. Wenn das pathogene Protein nur aus dem zellfreien Plasma eliminiert werden kann, wird das Plasma vorher von den Blutzellen mit Hilfe eines Membranplasmaseparators (Plasmaseparation) oder mit Hilfe einer Hämozentrifuge getrennt. Beim unselektiven Plasmaaustausch (Plasmapherese) wird das ausgetauschte Patientenplasma als gesamtes separiert, wobei neben den Pathogenen auch alle anderen lebensnotwendigen Proteine eliminiert werden. Dadurch ist die Substituierung des entnommenen Plasmas mit Elektrolyten, Humanalbumin oder Frischplasma erforderlich. Bei selektiven Plasmaphereseverfahren können mit Hilfe von Adsorption, Präzipitation oder Filtration pathogene Proteine ganz spezifisch aus dem separierten Plasma entfernt werden, wobei das Plasma nach der erfolgten Entfernung ohne wesentlichen Volumenverlust reinfundiert werden kann. Diese selektiven Verfahren haben den Vorteil, dass hierbei auf eine Substitutionslösung verzichtet werden kann. Bei selektiven Vollblutaphereseverfahren werden die pathogenen Eiweiße spezifisch und ohne vorherige Plasmaseparation direkt aus dem nicht vorbehandelten Blut adsorbiert, womit - im Gegensatz zu den Plasmaseparationsverfahren - sowohl die Plasmaseparation als auch die Zugabe einer Substitutionslösung entfallen können. Eine weitere Unterform der Apherese ist die Zytapherese, bei welcher Zellen aus dem Blut entfernt werden. Dabei können selektiv Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten oder sogar Stammzellen gewonnen werden.

Obgleich die Apherese (z.B. als Plasmapherese oder Zytapherese) gegenwärtig vorwiegend zur Gewinnung von Spenderplasma (als Plasmakonserven, zur Isolierung verschiedener Plasmafraktionen oder zur Gewinnung von Blutprodukten) verwendet wird, gewinnen Aphereseverfahren zunehmend auch auf therapeutischem Gebiet an Bedeutung. So werden gegenwärtig eine ganze Reihe von Stoffwechselkrankheiten (z.B. (familiäre) Hypercholesterinämie, progre-

diente koronare Herzkrankheit mit isolierter Lp(a)-Erhöhung, Chylomikronämie-Syndrom, Leberversagen,...), Nierenerkrankungen (Goodpasture Syndrom, Systemischer Lupus erythematosus mit Lupusnephritis, Wegnersche Granulomatose, Hämolytisch-urämisches Syndrom, Idiopathische fokal-sklerosierende Glomerulonephritis, Paraproteinämie assoziierte Syndrome, Kryoglobulinämische Purpura, HLA-Sensibilisierung bei Nierentransplantation,...), Erkrankungen des Nervensystems (Myasthenia gravis, Guillain-Barri-Syndrom, Chronische demyelinisierende Polyradikuloneuritis, Paraproteinämische Polyneuropathie, Lambert-Eaton-Syndrom, Refsum-Syndrom,...), Erkrankungen des Immunsystems (Rheumatoide Arthritis, Hemmkörperhämophilie, Pemphigus,...), Erkrankungen des Blutkreislaufs und der Mikrozirkulation (Hyperviskositätssyndrom, Antiphospholipidantikörper-Syndrom, Thrombotische Mikroangiopathie nach Knochenmarkstransplantation, Altersabhängige Makuladegeneration, Hörsturz, Periphere Störungen der Mikrozirkulation, Idiopathische dilatative Kardiomyopathie, Transplantatvasculopathie nach Herztransplantation, Homozygote familiäre Hypercholesterinämie, Fokal segmentale Glomerulosklerose, Hämolytisch-urämisches Syndrom,...), Vergiftungen, akute Leberinsuffizienz, Neoplasmen, Hyperhydratation, Thyreotoxikose, etc., mit Aphereseverfahren behandelt (siehe Pschyrembel (257. Auflage) Stichwort „Plasmapherese“; [www.nephrologie.de/172Apharese.htm](http://www.nephrologie.de/172Apharese.htm)).

Die Alzheimer'sche Erkrankung (AE) ist eine progressive, neurologische Störung für die gegenwärtig keine effektive Behandlung möglich ist. Typisch für diese Erkrankung sind zerebrale Plaques, welche das Amyloid- $\beta$ -Peptid enthalten, und fadenartige neuronale Strukturen aus dem Mikrotubulus assoziierten TAU-Protein. Obgleich sowohl Amyloid- $\beta$  und TAU für die Pathogenese als relevant betrachtet werden, scheinen die aktuellsten Forschungsergebnisse darauf hinzudeuten, dass Amyloid- $\beta$  das vorrangige Agens in der Pathogenese darstellt. Es werden daher zunehmend Therapeutika entwickelt, die die Amyloid- $\beta$ -Produktion, die Amyloid- $\beta$  Aggregation oder die von diesen Aggregaten verursachten neurotoxischen Vorkommnisse verhindern sollen. Eine zusammenfassende Darstellung der bislang eingeschlagenen therapeutischen Strategien für AE ist im Übersichtsartikel von Wolfe (Nature Reviews Drug Discovery 1 (2002) 859-866) gegeben.

Schließlich wurden auch immunologische Strategien beschrieben, beispielsweise eine Immunisierung mit Aß<sub>42</sub>, welche jedoch im Rahmen einer klinischen Studie wegen schwerer Nebenwirkungen einge-



stellt werden musste (Willke, Bild der Wissenschaft, 9 (2003), 24-28).

Weitere AE-Behandlungsstrategien, die im Stand der Technik vorgeschlagen worden sind, betreffen die Verhinderung der APP-Expression und die Erhöhung der A $\beta$ -Clearance, wobei für erstere Substanzen gesucht wurden, die mit der APP-Promoter-Region wechselwirken. Im Hinblick auf die A $\beta$ -Clearance wurde eine Erhöhung der Aktivität von bestimmten Proteasen, wie das Insulin abbauende Enzym und Neprolysin, oder die periphere Applikation von anti-A $\beta$ -Antikörpern (De Mattos et al., PNAS 98 (15) (2001), 8850-8855) vorgeschlagen. Schließlich wurde auch versucht, bereits bestehende Amyloid-Plaques wieder aufzulösen, beispielsweise durch Erniedrigung des Amyloid  $\beta$ -Niveaus im Serum von AE-Patienten. In diesem Zusammenhang wurde auch vorgeschlagen, die Plaque-Ablagerungen von  $\beta$ -Amyloid-Proteinen im Gehirn durch Apherese-Verfahren zu reduzieren (US 6 551 266, worin die Entfernung von Makromolekülen mit einem Molekulargewicht von mehr als 500kD durch Apherese vorgeschlagen wird), ohne dass dies allerdings für AE auch tatsächlich gezeigt wurde. Die Auflösung durch bereits bestehende Plaques in Hirnzellen ist aber durch Aphereseverfahren direkt nicht möglich (Blut/Hirn-Schranke ist unüberwindlich für Plaques oder auch Moleküle mit >500kD).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung einer neuen Behandlungs- und Präventionsstrategie für die Alzheimer'sche Erkrankung.

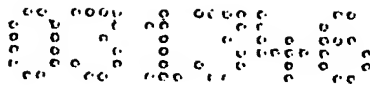
Demgemäß wird mit der vorliegenden Erfindung eine Apherese-Vorrichtung, umfassend einen mit dem Blut oder Plasmafluss kontaktierbaren festen Träger, der einen Amyloid- $\beta$ -Precursor-Protein (APP) bindenden Rezeptor aufweist, zur Verfügung gestellt. Mit der vorliegenden Apherese-Vorrichtung kann gezielt bei AE-Patienten bzw. Personen mit AE-Risiko mittels Apherese eine Clearance von APP oder APP-Abbauprodukten, insbesondere A $\beta_{40}$  oder A $\beta_{42}$ , vorgenommen werden. Es ist bekannt, dass ein dynamisches Äquilibrium von A $\beta_{42}$  zwischen dem zentralen Nervensystem (ZNS) und dem Plasma besteht. Es konnte im Mausmodell gezeigt werden (DeMattos PNAS 2001, siehe oben), dass die periphere Applikation von anti-A $\beta$ -Antikörpern die ZNS und Plasma A $\beta_{42}$  Clea-

Auf der anderen Seite hat die erfindungsgemäße Apherese gegenüber Verfahren, die im Körper selbst zur Abreicherung von Aß führen (wie z.B. in DeMattos et al., PNAS 98(15)(2001), 8850-8855 mit peripheren anti-Aß Antikörpern), den entscheidenden Vorteil, dass hierbei keine Autoimmunantworten ausgelöst werden können. Weiters müssen erfindungsgemäß auch keine Substanzen dem Patienten zugeführt werden, die erst im Körper selbst wirken können (eventuell erst, nachdem sie an eine bestimmte Stelle transportiert worden), sondern das pathogene Agens wird gezielt entfernt, also die Ursache der Erkrankung spezifisch extrakorporal abgetrennt, ohne dass die Reaktionsprodukte im Körper eliminiert werden müssen.

Dabei können erfindungsgemäß die bereits bestehenden und bekannten Apherese-Vorrichtungen in allen Ausführungsformen leicht an die vorliegende Erfindung angepasst werden. Insbesondere sollte bei der Wahl des festen Trägers (und der Apheresevorrichtung) auf dessen (deren) medizintechnische Eignung Bedacht genommen







- 7 -

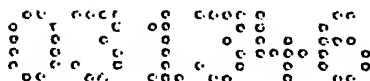
Fragmente oder Varianten davon, erhalten, gegebenenfalls gefolgt von Zellfusion und Klonselektionsprotokollen (bei monoklonalen Antikörpern).

Gelsolin (Matsuoka et al 2003, siehe oben), apoJ und apoE (DeMattos et al 2001, siehe oben) sind weitere Beispiele für APP-bindende Protein-Rezeptoren.  $G_{M1}$  ist ein Beispiel für einen APP-bindenden Gangliosid-Rezeptor (Matsuoka et al 2003, siehe oben).

Peptide als APP-bindende Rezeptoren können dabei aus D- oder L-Aminosäuren oder Kombinationen von D und L-Aminosäuren zusammengesetzt sein, und gegebenenfalls durch weitere Modifizierungen, Ringschlüsse oder Derivatisierungen verändert worden sein. Geeignete Peptidrezeptoren für z.B.  $A\beta_{42}$  können aus Peptidbibliotheken zur Verfügung gestellt werden, die kommerziell erhältlich sind. Vorzugsweise sind diese Peptide zumindest 5, vorzugsweise 6, Aminosäuren lang, insbesondere mindestens 8 Aminosäuren, wobei bevorzugte Längen sich bis zu 11, vorzugsweise bis zu 14 oder 20 Aminosäuren erstrecken können. Erfindungsgemäß können jedoch auch längere Peptide ohne weiteres als APP bindende Rezeptoren herangezogen werden. Desweiteren eignen sich Oligomere (wie z.B. Polyethylenimin und Polylysin) als Rezeptoren.

Zur Herstellung derartiger APP-bindender Rezeptoren sind selbstverständlich auch Phagen-Bibliotheken, Peptid-Bibliotheken (siehe oben) oder Struktur-Bibliotheken, z.B. mittels kombinatorischer Chemie erzeugt oder mittels high throughput screening-Techniken für verschiedenste Strukturen erhalten, geeignet.

Weiters können auch APP-bindende Rezeptoren auf Basis von Nukleinsäuren („Aptamere“; aber auch „Decoy“-Oligodeoxynucleotide (ds Oligonukleotide, die von der Sequenz her Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren darstellen)) eingesetzt werden, wobei auch diese mit verschiedensten (Oligonukleotid-) Bibliotheken (z.B. mit 2-180 Nukleinsäureresten) aufgefunden werden können (z.B. Burgstaller et al., Curr. Opin. Drug Discov. Dev. 5 (5) (2002), 690-700; Famulok et al., Acc. Chem. Res. 33 (2000), 591-599; Mayer et al., PNAS 98 (2001), 4961-4965, uvm.). Das Nukleinsäurerückgrat kann dabei beispielsweise durch die natürlichen Phosphordiester-Verbindungen aber auch durch Phosphorothioa-



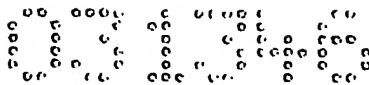
- 8 -

te oder Kombinationen oder chemische Variationen (z.B. als PNA) aufgefunden werden, wobei als Basen erfindungsgemäß vor allem U, T, A, C, G, H und mC eingesetzt werden können. Die 2'-Reste der Nukleotide, die gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können, sind vorzugsweise H, OH oder andere Schutzgruppen und Modifikationen an der 2'-Position, wobei die Nukleinsäuren auch modifiziert werden können, also beispielsweise mit Schutzgruppen, wie sie üblicherweise in der Oligonukleotidsynthese angewendet werden, versehen werden. Unter „Schutzgruppe“ wird dabei eine Veretherung des Sauerstoffatoms verstanden, wohingegen bei der 2'-Modifikation die -OH-Gruppe durch etwas anderes ersetzt wird. Für beide Varianten bestehen im Stand der Technik sehr vielfältige Möglichkeiten, besonders bevorzugte Schutzgruppen sind dabei Methyl-, Allyl-, Propyl-, u. dgl. (also z.B. 2'-OCH<sub>3</sub>, 2'-O-CH=CH<sub>2</sub>, etc.); besonders bevorzugte Modifikationen sind 2'-Desoxy, 2'-Amino, 2'-Fluoro, 2'-Bromo, 2'-Azido, aber auch Metalle, wie Selen, etc.. Weiters können erfindungsgemäß auch die Oligonukleotid-Stabilisierungstechniken, die für die Antisense-Technologie (Ribozyme, RNAi, etc.) entwickelt wurden, zur Bereitstellung der Nukleinsäuren herangezogen werden (s.z.B. die dabei führenden Firmen ISIS und Ribozyme Pharmaceuticals, insbesondere deren Patentdokumente und Homepage).

APP bindende Aptamere (die erfindungsgemäß wie oben definiert auch Aβ<sub>42</sub> bindende Aptamere miteinschließen) sind daher ebenfalls bevorzugte APP bindende Rezeptoren im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Erfindungsgemäß werden daher die APP-bindenden Rezeptoren, die vorzugsweise aus Peptiden, Antikörpern oder Nukleinsäuren bestehen, an ein geeignetes Trägermaterial zur extra-korporalen Eliminierung von APP und dessen proteolytischen Abbauprodukten in Alzheimer-(Risiko-)Patienten verwendet.

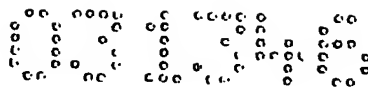
Bei der Anwendung der vorliegenden Erfindung in medizinischer Routinepraxis ist es erforderlich, dass der Träger steril und pyrogenfrei ist, so dass jede Trägersubstanz bzw. jede Rezeptor-/Träger-Kombination, die diese Merkmale erfüllt, erfindungsgemäß bevorzugt ist (siehe z.B. US 6 030 614 oder US 5 476 715). Zu den geeigneten Beispielen zählen poröse Homopolymere, Co- oder



Terpolymere von Vinyl enthaltenden Monomeren (z.B. Acryl-Säure, wie z.B. TSK Toyopearl, Fractogel TSK), Träger mit Modifikationen (Aktivierungen) mit Oxiran enthaltenden Verbindungen (z.B. Epichlorohydrin) und gegebenenfalls weiteren Reaktionen mit  $\text{NH}_3$ , Amino oder Carboxyl enthaltenden Verbindungen, oder CNBr oder CNCl-Adsorbentien, wie in der EP 110 409 A und der DE 36 17 672 A beschrieben. Besonders bevorzugte Adsorptionsmaterialien für therapeutische Zwecke sind geeignet, einen Verlust von Blutzellen zu vermeiden, aktivieren das Komplementsystem nicht oder nur geringfügig und halten eine Aggregatbildung im extrakorporalen Kreislauf möglichst hintan. Weiters sollten die eingesetzten Trägermaterialien vorzugsweise auch in rezeptorgekoppelter Form ausreichend stabil gegenüber Sterilisierungsmaßnahmen sein, insbesondere gegenüber Ethylen-Oxid-Sättigung, Glutaraldehyd-Sättigung, Gamma-Bestrahlung, Dampfbehandlung, UV-Behandlung, Lösungsmittelbehandlung und/oder Detergensbehandlung, etc.. Beispielsweise können auch Produkte auf Sepharose-, Agarose-, Acryl-, Vinyl-, Dextran- etc. -Basis eingesetzt werden, die vorzugsweise geeignete funktionelle Gruppen zur Anbindung der APP bindenden Rezeptoren bereits kommerziell erhältlich aufweisen. Weitere geeignete Träger schließen auch Monolithe ein (Träger auf Basis von quervernetzten Glycidylmethacrylat-co-ethylenglykoldimethacrylat-Polymer).

Zur Kopplung der Rezeptoren an die geeigneten Träger ist die dem Fachmann bekannte Chemie einsetzbar (z.B. Bioconjugate Techniques, Greg T Hermanson, Ed., Academic Press, Inc, San Diego, CA, 1995, 785pp).

Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Bereitstellung einer Behandlung oder Behandlungsvorrichtung der Alzheimer'schen Erkrankung oder zur Vorbeugung einer derartigen Erkrankung, indem die Vorrichtung geeignet zur Behandlung des jeweiligen Patienten hergerichtet wird. Bei der Durchführung der Behandlung wird ein Patient für eine zur effektiven Eliminierung von APP-Polypeptiden ausreichende Zeitdauer an die Apherese-Apparatur angeschlossen, wobei der Blut- oder Plasmafluss des Patienten mit dem festen Träger, umfassend den APP bindenden Rezeptor, kontaktiert wird, worauf APP und/oder die proteolyti-



schen Abbauprodukte von APP, insbesondere  $A\beta_{42}$ , gebunden werden. Im Zuge der Apherese-Behandlung sind natürlich peripherer oder zentralvenöser Venenzugang bzw. arteriovenöse Fistel sicherzustellen, ebenso wie ausreichende Antikoagulation, sowie die erforderlichen Quantifizierungs- und Messdaten aufzuzeichnen. Weiters wird bei den meisten Apherese-Verfahren eine Primär-Trennung von Plasma und Blutzellen vor der eigentlichen Plasma-behandlung erforderlich sein. Besondere Personen, bei denen eine vorbeugende Maßnahme erforderlich ist, sind familiär belastete Personen, ältere Personen (>50, >60 oder >70 Jahre) oder Personen mit einem anderen Risikofaktor für AE, insbesondere genetische Faktoren.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele, auf die sie selbstverständlich nicht eingeschränkt ist, näher erläutert.

## 1. Herstellung des APP-Rezeptor tragenden Trägers

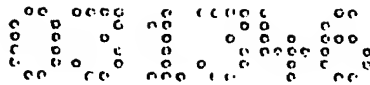
### 1.1 Monolithische Säule

Eine CIM<sup>®</sup> Epoxy Monolithic Säule (BIA Separations, SI) wird gemäß den Angaben des Herstellers mit 0,5 M Na-Phosphat-Puffer bei pH 8,0 äquilibriert und ein monoklonarer Antikörper gegen  $A\beta$  Peptid ebenfalls gemäß Herstellerangaben aktiviert und an die CIM-Säule gekoppelt. Die Säule wird mehrfach mit Phosphat-Puffer gewaschen (+ 1 M NaCl) und überschüssige Epoxy-Gruppen gegebenenfalls noch blockiert.

Qualitätssicherung wird mittels Kontrolle im Wasch- und Äquilibriumseluat durchgeführt; nur Säulen ohne aktive Epoxy-Gruppen und ohne Antikörper-Leakage im Eluat werden weiterverwendet und in eine Apherese-Apparatur eingebaut.

### 1.2 Sepharose-Säule

Ein Agarose Bulk-Material (Sepharose CL4B) wird aseptisch in einen sterilen und pyrogenfreien Behälter gefüllt und das Material aseptisch gewaschen, wobei zwischen jedem Waschschrift das Gelmaterial völlig unter Vakuum getrocknet wird. Die Sepharose wird anschließend für 30 Minuten bei 115°C im Autoklaven dampf-



sterilisiert.

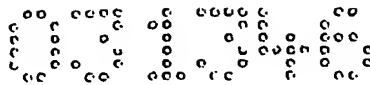
Nach der Sterilisierung wird die Sepharose in einem sterilen Behälter in 60% Aceton/Wasser aufgenommen und mit CNBr und Triethylamin aktiviert (14 g CNBr pro 96 ml Aceton; 30 ml Triethylamin in 66,2 ml 87 %igem Aceton). Dann wurde eine Aceton/HCl-Lösung zugesetzt (392 ml steriles, pyrogenfreies Wasser; 16,3 ml 5 N HCl, 408 ml Aceton). Die aktivierte Sepharose wird gewaschen und innerhalb von 2 h der Kopplungsreaktion zugeführt, um die Hydrolyse von aktivierten Gruppen zu verhindern.

Eine sterilfiltrierte Antikörper-Lösung (m266 bzw. m243) wird in das Reaktionsgefäß eingebracht und für mindestens 90 min gerührt. Schließlich wird die Reaktionslösung gründlich gewaschen (mit isotonischem Phosphat-Puffer), bis keine Reaktionsprodukte im Eluat nachweisbar sind, und die Antikörper-gekoppelte Sepharose in sterile und depyrogenisierte Glassäulen mit Glassintern gefüllt und einer abschließenden Qualitätskontrolle unterzogen (Eluatanalyse hinsichtlich Reaktionsprodukten, Schwermetallen etc.; Partikelanalyse, Pyrogenizität; Sterilität).

## 2. Tiermodell für die Apherese-Behandlung von Alzheimer-Patienten

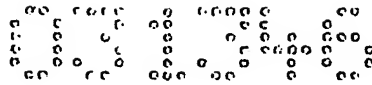
In den letzten Jahren ist am „Gerhardt Katsch“-Diabetes-Institut in Karlsburg, DE, ein spezielles extrakorporales System für experimentelle Apherese in frei beweglichen kleinen Tieren entwickelt worden. Damit kann eine Apherese-Behandlung wiederholt an ein und demselben Tier vorgenommen werden. Die eingesetzten Tiere können darüberhinaus auch noch in Nachfolgestudien für die Langzeit-Evaluierung der Apherese-Therapie aufgenommen werden. Die Anwendung dieses experimentellen Apherese-Systems wurde erfolgreich an verschiedenen Ratten-Stämmen demonstriert. Wiederholte Apherese-Behandlung wurde in Ratten mit Typ-1-Diabetes und Kollagen Typ II-induzierter Arthritis gut vertragen, wenn ihr Körpergewicht über 250 g lag.

Vor Beginn der experimentellen Apherese-Therapie werden die Tiere mit arteriellen und venösen Kathedern versehen. In einem ersten Schritt werden bei der Apherese zunächst Blutzellen und



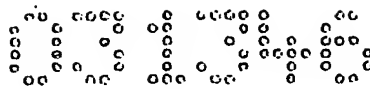
- 12 -

Plasma mittels Plasmafilter getrennt. Während die Blutzellen unmittelbar in das Tier refundiert werden (über den venösen Katheder) wird das getrennte Plasma an dem in Beispiel 1 hergestellten Adsorptions-Mittel vorbeigeführt (wobei die Liganden durch Bindung an die immobilisierten Rezeptoren aus dem Plasma abgetrennt werden), bevor es dem Tier wieder zugeführt wird.



Patentansprüche:

1. Apheresevorrichtung mit einem dem Blut- oder Plasmafluss kontaktierbaren festen Träger, dadurch gekennzeichnet, dass der feste Träger einen Amyloid- $\beta$ -Precursor-Protein (APP) bindenden Rezeptor aufweist.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der APP bindende Rezeptor ausgewählt ist aus anti-APP Antikörpern, anti-A $\beta_{40}$ -Antikörpern, anti-A $\beta_{42}$ -Antikörpern, APP bindenden Proteinen, insbesondere Gelsolin, apoJ oder apoE, APP bindenden Peptiden, APP bindenden Gangliosiden, insbesondere GM1, oder APP bindenden Nukleinsäuren, insbesondere Aptameren, oder Mischungen dieser Rezeptoren.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger eine sterile und pyrogenfreie Säule ist.
4. Verwendung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, zur Bereitstellung einer Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung oder zur Vorbeugung derselben.



- 14 -

Zusammenfassung:

Beschrieben wird eine Apheresevorrichtung mit einem dem Blut- oder Plasmafluss kontaktierbaren festen Träger geeignet zur Behandlung von Alzheimer-Patienten.



PCT/AT2004/000311

